

**Methods and apparatus for performing diagnostic and therapeutic ultrasound simultaneously****Publication number:** JP11506636T**Publication date:** 1999-06-15**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61B18/00; A61B8/00; A61B8/08; A61K41/00; A61K49/22; A61N7/00; G06T1/00; G01S15/89; A61B18/00; A61B8/00; A61B8/08; A61K41/00; A61K49/22; A61N7/00; G06T1/00; G01S15/00; (IPC1-7): A61B17/36; A61B8/00; G06T1/00**- European:** A61B8/08H; A61K41/00M; A61K49/22P4; A61N7/00**Application number:** JP19960500706T 19960524**Priority number(s):** WO1996US07621 19960524; US19950468052 19950606**Also published as:**

WO9639079 (A1)

EP0836420 (A1)

US5558092 (A1)

JP2007289693 (I)

EP0836420 (A4)

[more >>](#)[Report a data error](#)

Abstract not available for JP11506636T

Abstract of corresponding document: **US5558092**

Methods and apparatus for performing diagnostic ultrasound simultaneously with the application of therapeutic ultrasonic waves are disclosed. The methods and apparatus are particularly advantageous in performing ultrasonic imaging of a region of a patient while simultaneously applying therapeutic ultrasonic waves to the region for the purpose of rupturing vesicles administered to that region for purposes such as enhanced cavitation or the targeted release of a bioactive agent into the region. An operator is able to monitor the rupture of vesicles in real time.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-506636

(43) 公表日 平成11年(1999)6月15日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 61 B 17/36

8/00

G 06 T 1/00

識別記号

3 3 0

F I

A 61 B 17/36

3 3 0

8/00

G 06 F 15/62

3 9 0 D

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願平9-500706  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)5月24日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)12月2日  
(86) 国際出願番号 PCT/US96/07621  
(87) 国際公開番号 WO96/39079  
(87) 国際公開日 平成8年(1996)12月12日  
(31) 優先権主張番号 08/468, 052  
(32) 優先日 1995年6月6日  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, JP

(71) 出願人 イマアーレクス・ファーマシユーチカル・コーポレーション  
アメリカ合衆国アリゾナ州85749トウソ  
ン・イーストエイティーンストリート  
1635  
(72) 発明者 アンガ, エバン・シー  
アメリカ合衆国アリゾナ州85749トウソ  
ン・イーストカミノラセバデイラ13365  
(72) 発明者 イエローヘア, ディビッド・ダブリュー  
アメリカ合衆国アリゾナ州85746トウソ  
ン・サウスピアプロモントリオ7350  
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54) 【発明の名称】 超音波診断及び超音波治療を同時に実行する方法及び装置

(57) 【要約】

超音波診断の実行と同時に超音波治療を処置する方法及び装置(12-102)を開示する。この方法及び装置(12-102)は、患者の患部を超音波像影すると同時に、該患部に治療用超音波を照射するために特に有効であり、これにより、キャビティーションの増強又は該患部への生物活性物質の的確な放出等の治療目的のため、該患部に投与される小胞を圧壊する。操作者は、小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。

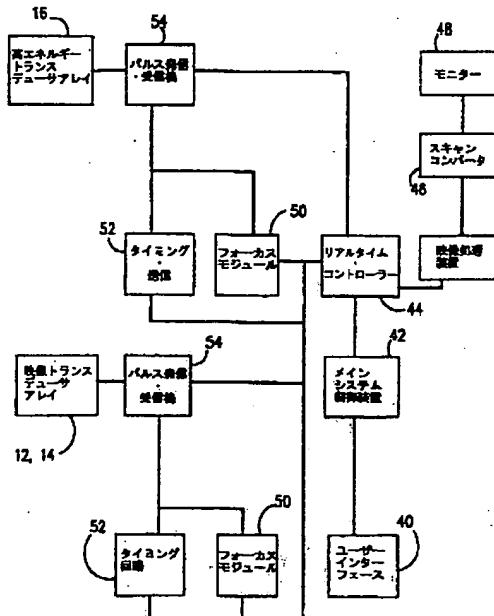


FIG. 6

## 【特許請求の範囲】

1. 診断用超音波と治療用超音波を同時に照射する超音波トランスデューサアセンブリにおいて、

治療用超音波を発生する複数の治療用トランスデューサ要素と、

診断用超音波を発生及び受波する複数の診断用トランスデューサ要素と、

前記複数の治療用及び診断用トランスデューサ要素が配置される実質的に平坦な上面を有するプラットフォームとを含み、前記複数の治療用トランスデューサ要素は、該平坦面上に、複数の診断用トランスデューサ要素の中心として配置することを特徴とする超音波トランスデューサアセンブリ。

2. 前記複数の治療用トランスデューサ要素と、前記プラットフォームの平坦面との間に配置される第一裏当材料と、

前記複数の診断用トランスデューサ要素と、前記プラットフォームの前記平坦面との間に配置される第二裏当材料とを更に含むことを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

3. 前記第一裏当材料は、前記第二裏当材料よりも低い音響インピーダンスを有することを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

4. 前記第一裏当材料は、約 $2 \times 10^6$ から $3 \times 10^6$ kg/m<sup>2</sup>/sの範囲における音響インピーダンスを有することを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

5. 前記第二裏当材料は、約 $7 \times 10^6$ の音響インピーダンスを有することを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

6. 前記第一及び前記第二裏当材料は、各々がポリマーマトリックス材料からなることを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

7. 前記第一裏当材料は、タンクステン粉を含むエポキシ又は空気のいずれか一つであることを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

8. 前記第二裏当材料は、タンクステン粉を含むエポキシであることを特徴とする請求項2に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

9. 極端に減衰した音響インピーダンスを有する材料により、前記平坦面上の前記複数の診断用トランスデューサ要素から前記複数の治療用トランスデューサ要素が隔離されることを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

10. 前記音響隔離材料は、ネオプレン又は空気のいずれか一つであることを特徴とする請求項9に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

11. 前記複数の治療用トランスデューサ要素は治療用トランスデューサ要素のリニアアレイを含み、前記複数の診断用トランスデューサ要素は診断用トランスデューサ要素の第一及び第二のリニアアレイからなり、前記治療用トランスデューサ要素のリニアアレイを中央に対向して配置されていることを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

12. 前記複数の治療用トランスデューサ要素は治療用トランスデューサ要素の多重位相アレイを含み、前記複数の診断用トランスデューサ要素は診断用トランスデューサ要素の多重位相アレイを含み、前記診断用トランスデューサ要素は、平坦面上の前記治療用トランスデューサ要素

の多重位相アレイを前記取り囲むことを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

13. 前記複数の治療用トランスデューサ要素は治療用トランスデューサ要素の環状アレイを含み、前記複数の診断用トランスデューサ要素は診断用トランスデューサ要素の多重位相アレイを含み、前記診断トランスデューサ要素は前記平坦面上の前記治療用トランスデューサ要素の環状アレイを取り囲むことを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

14. 前記プラットフォームの対向面上において、前記治療用及び診断用トランスデューサ要素と相対して配置されるインピーダンスマッチング材料層を含むことを特徴とする請求項1に記載の超音波トランスデューサアセンブリ。

15. 患者の治療を行う方法は、

(1) 該患者に一定量の小胞を投与し、

(2) 該患者の患部の小胞を、小胞の圧壊を生じさせる周波数及びエネルギー

一の治療用超音波で音響放射し、

(3) 音響放射された小胞からの超音波放射を、治療用超音波の周波数の高調波にて受波し同時に、受波した超音波放射から前記患部の画像を生成することを特徴とする方法。

16. 前記治療用超音波は、連続波の超音波信号であることを特徴とする請求項15に記載の方法。

17. 前記治療用超音波は、パルス化されることを特徴とする請求項15に記載の方法。

18. 前記小胞の超音波放射を受波する高調波は、前記治療用超音波の

周波数の二次高調波であることを特徴とする請求項15に記載の方法。

19. 前記画像は、リアルタイムで生成されることを特徴とする請求項15に記載の方法。

20. 前記音響放射の前に、診断用超音波を用いて小胞をモニターし、前記患部における小胞の存在を決定する処理を含むことを特徴とする請求項15に記載の方法。

21. 小胞は、静脈内投与されることを特徴とする請求項15に記載の方法。

22. 小胞は生体活性物質と結合して小胞調剤を形成し、小胞の圧壊によって患部への生体活性物質の放出が生じることを特徴とする請求項15に記載の方法。

23. 前記音響放射は複数の治療用トランスデューサ要素を用いて行い、前記受波処理は複数の診断用トランスデューサ要素を用いて同時に行い、複数の治療用トランスデューサ要素は複数の診断用トランスデューサ要素を中心として共通プラットフォーム上に配置されることを特徴とする請求項15に記載の方法。

24. 治療用超音波の周波数は、約0.75MHzから約3.0MHzの範囲であることを特徴とする請求項15に記載の方法。

25. 治療用超音波の周波数は、約1.0MHzから約2.0MHzの範囲であることを特徴とする請求項24に記載の方法。

26. 前記治療用超音波のエネルギーは、約0.05から約5.0W/cm<sup>2</sup>の範囲であることを特徴とする請求項15に記載の方法。

27. 前記治療用超音波のエネルギーは、約0.2から約2.5 W/cm<sup>2</sup> の範囲であることを特徴とする請求項26に記載の方法。

### 【発明の詳細な説明】

#### 超音波診断及び超音波治療を同時に実行する方法及び装置

##### 発明の分野

本発明は、超音波診断及び超音波治療の分野に関する。具体的には、患者の患部に超音波診断を実行すると同時に超音波治療を処置する新たな方法及び装置に関する。

##### 発明の背景

超音波診断は、人又は動物の患者の患部の像影に関し、超音波トランスデューサを用いて超音波を発生及び受波するものである。通常、トランスデューサを患者の体の像影する部分に当たがい、トランスデューサにより発生する超音波を該部分に導く。トランスデューサは、患部から反射した超音波を受けて、受波した音波を電気信号に変換し、画像を形成する。一般に、診断用超音波を用いて良好な画像が得られるのは、高周波かつ低エネルギーの超音波を用いる場合である。また、強調剤を使用することにより、診断用超音波を介して得られる画質を改善できる。強調剤には、例えば、固体粒子の懸濁液、乳化液滴、ガス充填気泡等がある。参考例として、ヒルマン等による米国特許番号4,466,442、及び公開された国際特許出願WO 92/17212及びWO 92/21382がある。

また、超音波は各種の治療処置にも用いられてきた。超音波を利用する治療としては、温熱治療が知られている。温熱治療では、腫瘍等の治療対象となる組織塊を集束超音波により音響放射して、対象の組織塊を加温する。組織塊の加温により、組織塊の成長を遅らせるあるいは縮小させることができる。治療用超音波の加温効果を高めるには、微小気泡

を治療中の患部に導入するが、これについては、D'Arrigoによる米国特許番号5,215,680に記述がある。

別の超音波治療における利用方法は、公開された国際特許出願WO 94/28873に記述されており、これは、対象患部において小胞の存在が検知されるまで一定量の小胞を患者に投与し、診断用超音波等を用いてその小胞をモニターするものである。その後、治療用超音波を患部に照射し、治療を目的として小胞を

圧壊する。例えば、小胞が生体活性物質と結合していることがあり、その小胞を圧壊して生体活性物質を放出させることにより、対象患部に生体活性物質を的確に投与できる。

超音波治療は、超音波診断と異なる周波数で実行するのが一般である。具体的には、超音波治療では、減衰を低く押さえるため低周波を用いることが望ましく、診断用超音波では、良好な解像度を得るため高周波が用いられる。

従来技術において、超音波診断を実行すると同時に、特に温熱治療を含む治療処置のため超音波治療を行うことが可能なシステムを提供する努力がなされてきた。Schaetzle等による米国特許番号5, 391, 140では、診断用超音波と同時に局所的な温熱治療を行うための治療用超音波を処置可能な装置について記述している。このシステムでは、診断用及び治療用トランスデューサ要素を含むトランスデューサーセンブリを用いている。診断用トランスデューサ要素が中央アレイを構成し、治療用トランスデューサ要素がそれを取り囲んでいる。診断用トランスデューサ要素を中心に配置し、その外向に治療用のトランスデューサ要素を位置させることにより、温熱治療において更に正確に治療用音波を集束することが可能となり、体組織をより高温に加温可能となる。しか

し、診断用トランスデューサ要素を中心に配置することが、画質及び解像度の限界となっていた。

Driller等による米国特許番号4, 484, 569、Coleman等による米国特許番号4, 932, 414、Wurster等による米国特許番号5, 005, 579には、超音波診断機能と、温熱治療機能とを（必ずしも同時ではないが）結合させる各種のシステムについて記述している。

これらの従来技術で用いたトランスデューサーセンブリ及びシステムは、比較的複雑で製造コストも高価であった。さらにこれらのシステムは、超音波診断及び超音波治療を同時に実行可能ではあるが、超音波治療の能力は、元々温熱治療用に設計されているため、温熱治療に限られていた。また、これらのシステムのいずれもが、超音波像影を行うと同時に、患者の患部の生体活性物質の的確な投与等又はキャビテーションの増強を目的としての小胞の超音波圧壊には不適当で

あった。従って、このような性能を提供する方法及び装置が必要とされており、本発明はこうした要望を適えるものである。

#### 発明の要旨

本発明は、超音波診断の実行と同時に患者の患部に超音波治療を処置する新たな方法及び装置を示す。特に、本発明の方法及び装置は、患者の患部を超音波像影すると同時に、該患部に治療用超音波を照射するために有効であり、これにより、該患部に投与される小胞を、例えば小胞と結合した生物活性物質の的確な放出等の種々の治療目的のため圧壊するためのものである。本発明の方法及び装置により、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。

本発明の一要旨によれば、超音波トランスデューサーセンブリは、治

療用超音波を発生する複数の治療用トランスデューサ要素と、診断用超音波を発生及び又は受波する複数の診断用トランスデューサ要素とを含む。治療用及び診断用トランスデューサ要素は、実質的に平坦な上面を有する共通プラットフォーム上に配置される。複数の治療用トランスデューサ要素は、該プラットフォームの平坦面上に、複数の診断用トランスデューサ要素を中心として位置させる。複数の診断用トランスデューサ要素を、中心に位置する複数の治療用トランスデューサ要素から外向に配置することにより、超音波トランスデューサーセンブリの視野が拡大し、該センブリの像影感度及び超音波トランスデューサーセンブリを用いて得られる画像の解像度を高めることができる。

本発明の超音波トランスデューサーセンブリによると、患者の患部を超音波診断すると同時に該患部に治療用超音波を処置できる。本発明の超音波トランスデューサーセンブリは、温熱治療及びキャビテーション等を含む多様な治療処置に利用できる。本発明の超音波トランスデューサーセンブリは、患者の患部に投与される小胞を超音波像影すると同時に治療用超音波を施術するため特に有効であり、これにより、例えば小胞と結合した生物活性物質の的確な放出等の治療目的のため、小胞を圧壊することができる。

本発明のもう一つの要旨は、超音波像影を行うと同時に患者の患部の小胞を超音波で圧壊し、例えばキャビテーションの増強又は小胞と結合した生物活性物質

的確な投与等を行う方法に関する。この方法は、(1)一定量の小胞を患者に投与し、(2)患者の患部の小胞を、小胞の圧壊を生じさせる周波数及びエネルギーの治療用超音波で音響放射し、(3)同時に、音響放射された小胞からの超音波放射を、治療用超音波の周

波数の高調波にて受波し、受波した超音波放射から前記患部の画像を生成する処理を含む。同時像影を行うため、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。

本発明の上記及びその他の特徴及び利点については、以下に明らかとなる。

#### 図面の簡単な説明

本発明の上記要旨並びに以下の詳細説明は、関連する添付図面と共に読むことにより、一層の理解を得ることができる。本発明の説明を目的として、図面において、好適な具体的実施例を示すが、本発明は開示された一定の方法及び装置に限定されるものではない。添付図面において、

図1は、本発明の一実施例による超音波トランスデューサーセンブリの一部を示す上面図である。

図2は、図1の超音波トランスデューサーセンブリの線2-2における断面図である。

図3は、図2の超音波トランスデューサーセンブリの斜視図である。

図4は、本発明による超音波トランスデューサーセンブリの第二の実施例を示す。

図5は、本発明の超音波トランスデューサーセンブリが組み込まれたポータブルユニットを示す。

図6は、本発明の超音波トランスデューサーセンブリを用いて、超音波診断及び超音波治療を同時に実施する装置のブロック図である。

図7は、図6の回路構成の詳細を示すブロック図である。

図8は、本発明による超音波トランスデューサーセンブリの第三の実施例を示す。

図9は、本発明による超音波トランステューサアセンブリの第四の実施例を示す。

図10 (a) 及び (b) は、本発明による超音波トランステューサアセンブリを組み込んだ食道透視プローブを示す。

図11 (a) 及び (b) は、本発明による超音波トランステューサアセンブリを組み込んだ窓洞内プローブを示す。

図12 (a) 及び (b) は、本発明による超音波トランステューサアセンブリを組み込んだ窓洞内プローブの第二の構成を示す。

図13は、本発明による超音波トランステューサアセンブリを組み込んだ窓洞内プローブの第三の構成を示す。

#### 具体的実施例

本発明は、超音波診断と同時に患者の患部に超音波治療を処置する新たな方法及び装置を示す。特に、本発明の方法及び装置は、患者の患部を超音波像影する同時に、例えば該患部への生物活性物質の的確な放出等の種々の治療目的に応じて、該患部に投与される小胞を圧壊するため、該患部に治療用超音波を処置することにおいて有効である。本発明の方法及び装置により、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。

上記及び本開示を通じて用いたように、以下の用語は、特に注記しない限り下記の意味を有するものとする。

「脂質 (Lipid) 」は、合成又は自然発生による両親媒性の化合物であり、親水性化合物及び疎水性化合物を含む。脂質には、例えば脂肪酸、中性脂肪、燐脂質、糖脂質、脂肪族のアルコール及びワックス、テルペン、ステロイドが含まれる。

「脂質構成物 (Lipid composition) 」は、脂質化合物を含む構成物である。脂質構成物の例としては、懸濁液、乳濁液、小胞構成物が挙げられる。

「脂質調剤 (Lipid formulation) 」は、脂質化合物及び生物活性物質を含む構成物である。

「小胞 (Vesicle) 」は、内部に空洞を有することを特徴とする球体である。

小胞は、ここで記した各種の脂質を含む脂質からなることが望ましい。いずれの小胞においても、脂質は単層又は二層構造の形を取ることが可能で、単層又は二層構造の脂質を用いて一以上の単層又は二層構造を形成してもよい。一以上の単層又は二層構造体の場合、その単層又は二層構造は同心球状であるのが一般的である。ここで記述した脂質小胞には、通称リポゾーム、ミセル、気泡、小気泡、ミクロスフェア等が含まれる。従って、脂質を用いて、単層小胞（一つの単層又は二層より成る）、又は少数層小胞（約二又は三つの単層又は二層より成る）、又は多層小胞（約三つ以上の単層又は二層より成る）を形成することが可能である。必要に応じて、小胞内の空洞は、液体、例えば水様の液体、ガス、ガスの前駆体、及び又は例えば生物活性物質を含む固形材料又は溶質材料により充填してもよい。

「小胞構成物 (Vesicular composition) 」は、脂質からなる構成物であり、小胞を有する。

「小胞調剤 (Vesicle formulation) 」は、小胞及び生物活性物質を含む構成物である。

「リポゾーム (Liposome) 」は、一般に、両親媒性化合物の球形の散群又は凝集であり、脂質化合物を含み、一以上の同心の層の形態（例え

ば二層構造）を通常有する。本開示では、これらも脂質小胞と称している。

「患者 (Patient) 」は、哺乳類を含む動物であり、ヒトであることが望ましい。

「生物活性物質 (Bioactive agent) 」は、本来は治療又は診断処置に関連して用いられる物質で、患者の疾病の有無の診断方法及び又は患者の疾病的治疗方法において用いる。また、ここでは、「生物活性物質」は生体外及び又は生体内において生物学的影響を発揮することが可能な物質をも意味する。生物活性物質は、非帶電、あるいは正又は負に帶電していてもよい。適当な生物活性物質の例として、診断剤、医薬品、薬品、合成有機分子、プロテイン、ペプチド、ビタミン、ステロイド、遺伝材料（ヌクレオシド、ヌクレオチド、ポリヌクレオチドを含む）がある。

「診断剤 (Diagnostic agent) 」は、患者の疾病の有無を診断する方法に関して用いる全ての薬剤をさす。診断剤の例としては、例えば強調剤が挙げられるが、これは患者の超音波像影、又は磁気共鳴、又はコンピュータによる断層撮影に関連して用いるものである。

「遺伝物質 (Genetic material) 」は、一般にヌクレオチド及びポリヌクレオチドを意味し、デオキシリボ核酸 (DNA) 及びリボ核酸 (RNA) を含む。遺伝物質は生成可能であり、本技術分野において一般的に熟達した者には既知である化学合成法、組換技術の利用、又は両技法の組合せによって生成することができる。DNA及びRNAは、自然界に存在しないヌクレオチドを含む場合もあり、単純らせん又は二重らせん構造を有する。また、「遺伝物質」は、センス及びアンチセンスDNA

NA及びRNA、即ち、DNA及び又はRNAにおけるヌクレオチドの特定のシーケンスとの相補性を有するヌクレオチドシーケンスも意味する。

「医薬品 (Pharmaceutical) 」又は「薬品 (Drug) 」は、治療用又は予防用の全ての薬剤であり、患者の疾患、苦痛、疾病、損傷の治療（予防、診断、緩和、治療を含む）に用いるものである。治療において有用なペプチド、ポリペプチド、ポリヌクレオチドも、医薬品又は薬品という用語に含まれる。

「安定材料 (Stabilizing material) 」は、生物学的適合性を有する物質で、脂肪構成物における小胞の形成を促進する。またここで用いたように、「安定材料」は生物学的適合性を有し、かつ小胞の安定性を向上させる物質をもさす。安定材料としては、ポリマー等がある。ここでの「ポリマー」とは、二以上の繰返し単位を有する化学結合から成る分子である。従って、「ポリマー」には、例えば、二量体（ジマー）、三量体（トリマー）、低重合体（オリゴマー）が含まれる。また、安定材料は、例えば単量体の分子を含む非重合材料を含んでもよい。

「安定材料」の定義には、存在する一部の生体活性物質が含まれる。安定材料は、非帶電、あるいは正又は負のいずれに帶電していてもよい。非帶電の安定材料の中でも望ましいのは有極材料である。

「小胞の安定性 (Vesicle stability) 」は、ガスを充填した小胞が、約30

0 mmHgの圧力を約一分間かけた後に、その内部にガスを保つ能力である。小胞の安定性は、パーセント(%)で測定されるが、これは、最初に小胞の中に保たれていたガスの量と、圧力を解放した後に保たれたガスの量の分数である。小胞の安定性は「小胞の弾性」も意味するが、

これは圧力の解放後に小胞が元のサイズに戻る復元力をさす。

「粘度 (viscosity)」は、液体の内部摩擦であり、ビスコメータ等の標準的な粘度測定手段を用いて計測できる。

「粘度の上昇 (Raising viscosity)」は、約20%以上の粘度の上昇である。

「非共有アソシエーション (Non-covalent association)」は、二以上の隔離した分子の分子間相互作用であり、その相互作用には共有結合は含まれない。分子間相互作用は、例えば関与する分子の極性、もし帶電しているなら関与する分子の帶電(正又は負)等の、各種要因に依存する。非共有アソシエーションは、イオン相互作用、双極子間相互作用、ファンデルワールス力、又はこれらの組合せから選択されることが望ましい。

「イオン相互作用 (Ionic interaction)」は、各分子が正又は負に帶電している二以上の分子間の相互作用である。従って、例えば「イオン相互作用」は、正に帶電した第一の分子と、負に帶電した第二の分子との間の引力をさす。イオン相互作用の例として、遺伝子物質等、負に帶電した安定材料と、例えばラウリル・トリメチル・アンモニア臭化物等、カオチン脂質等の正に帶電した脂質との間における引力がある。

「双極子間相互作用 (Dipole-dipole interaction)」は、二以上の有極分子間に生じる引力を一般に意味する。従って、「双極子間相互作用」は、第一の有極分子の正に帶電した端部が、第二の有極分子の負に帶電した端部を引きつける引力をさす。双極子間相互作用には、例えばホスファチジルコリンの電気陽性頭基(コリン頭基等)と、例えば酸素、窒素、硫黄等、多糖類等の安定材料中に存在するヘテロ原子である電気

的に陰性の原子との間における引力がある。また、「双極子間相互作用」は、分子間の水素結合も含む。ここで水素原子は、隔離した分子の電気陰性原子間の架橋として働き、かつ共有結合によって第一の分子に、静電気力によって第二の分子に保持される。

「ファンデルワールス力 (Van der Waal's forces)」は、非有極分子間ににおける引力で、量子力学で説明される。一般に、ファンデルワールス力は瞬時双極子モーメントと関連しており、隣接する分子により誘発され、電子分布の変化を含むものである。

「生体活性物質を含む」、「生体活性物質との組合せにおいて」、「生体活性物質と結合して」等の用語は、生体活性物質が脂質構成物を組んでいることを意味する。生体活性物質は、様々な方法で脂質構成物と結合し得る。例えば、脂質構成物が小胞構成物の形態の場合、生体活性物質は小胞内部の空洞内に保持され得る。また、生体活性物質が、小胞の一又は複数の層又は壁内に包含される場合もあるが、この場合、例えば小胞の一又は複数の層又は壁内に含まれる脂質の間に、生体活性物質が分散されることによる。さらに、生体活性物質が、小胞の表面上に在る場合もある。この場合、生体活性物質は小胞の表面と化学的に相互作用し、実質的に表面上に付着した状態となる。このような相互作用は、例えば非共有アソシエーションの形態をとる。結果的にこの相互作用は、小胞の安定化をもたらす。

「被覆 (Coat)」又は「コーティング (Coating)」は、安定剤と脂質及び又は小胞との相互作用であり、非共有相互作用を含む。

「音響放射 (Insonate)」及びそれに類する用語は、超音波照射を意味する。

小胞、小胞構成物及び小胞調剤、及びこれらの生成方法についての詳細は、同時係争中の共通譲渡された米国特許出願番号08/417,238 (1995年4月5日提出) 「安定材料及び脂質の新しい構成物」、及び同時係争中の共通譲渡された米国特許出願番号08/076,250 (1993年6月11日提出) 「新しい治療薬品の投与システム」において提供されており、その各結果並びに全開示内容が本開示に参照として包括される。

本発明の一要旨によれば、患部に超音波診断を実行すると同時に、該患部に超音波治療を処置する超音波トランスデューサーセンブリを示す。本発明の超音波トランスデューサーセンブリは、治療用超音波を発生する複数の治療用トランスデューサ要素と、診断用超音波を発生及び又は受波する複数の診断用トランスデューサ要素とを含む。治療用及び診断用トランスデューサ要素は、実質的に平坦な上面を有する共通プラットフォーム上に配置される。複数の治療用トランスデューサ要素は、該プラットフォームの平坦面上に、複数の診断用トランスデューサ要素を中心として配置される。複数の診断用トランスデューサ要素を、中心に位置する複数の治療用トランスデューサ要素から外向に配置することにより、超音波トランスデューサーセンブリの視野が拡大し、該センブリの像影感度及び超音波トランスデューサーセンブリを用いて得られる画像の解像度を高めることができる。

本発明の超音波トランスデューサーセンブリによると、患者の患部への診断用超音波を照射し、患部からの診断用超音波の受波とを行い、同時に該患部に治療用超音波を処置することが可能である。本発明の超音波トランスデューサーセンブリは、温熱治療及びキャビテーション等を

含む多様な治療処置に用いることができる。本発明の超音波トランスデューサーセンブリは、超音波像影すると同時に超音波で小胞を圧壊するため特に有効である。これは、例えばキャビテーションを増強したり、小胞と結合した生物活性物質を的確に放出する等の治療目的のため行われる。本発明の超音波トランスデューサーセンブリを用いることにより、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。

参照図において、全図中の同符号は同じ要素を示す。図1は、本発明による超音波トランスデューサーセンブリ10の第一の実施例の上面図を示す。第一の実施例によると、複数の治療用トランスデューサ要素は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16を含む。ここでは、「治療用トランスデューサ要素」は、超音波治療の実行に際し、有効な周波数及びエネルギーの超音波を発生するために適する音響特性を有し、また、望ましくは、生体外及び又は生体内の小胞を

圧壊するために充分な周波数及びエネルギーの超音波を発生するために適する音響特性を有するトランスデューサ要素である。治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16は、約0.25から約100メガヘルツ(MHz)の範囲における周波数の超音波を発生可能であることが望ましい。約0.75MHzから約3.0MHzの範囲が更に好ましく、最も好ましいのは、約1.0MHzから約2.0MHzの範囲である。トランスデューサ要素による超音速波発生周波数は、トランスデューサ要素の厚みの関数である。

更に、本発明の超音波トランスデューサアセンブリの第一実施例によると、第二の複数のトランスデューサ要素は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16の対向側に配置された、診断用トランスデューサ要素の第一及び第二のリニアアレイ12及び14をそれぞれ含む。こ

こでは、「診断用トランスデューサ要素」は、高調波像影技法に基づく処理を含む診断用超音波の(像影)処理において、音響信号の生成及び受信に適する音響特性を有するトランスデューサ要素である。診断用トランスデューサ要素の第一及び第二リニアアレイ12及び14は、約1.0MHzから約10.0MHzの範囲における周波数の超音波を発生及び受波可能であることが望ましい。

図2は、図1のトランスデューサアセンブリ10の断面図であり、本実施例によるアセンブリ10の詳細を示す。図示したように、トランスデューサ要素の各リニアアレイ12、14、16は、実質的に平面な上面18aを有する共通プラットフォーム18上に配置される。本実施例において、プラットフォームの上面18aの中心部には段がつけられており、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16の大きな厚みを収容する。第一裏当材料26は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16と、プラットフォーム18の上面18aとの間に配置される。第二裏当材料20は、診断用トランスデューサ要素の各リニアアレイ12及び14と、プラットフォームの上面18aとの間に配置される。図示するように、インピーダンスマッチング材料の共通層が、トランスデューサ要素の各リニアアレイ12、14、16の対向面上に供される。

治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16は、連続波モードでの操作又

は繰返パルス周波数 (P R F) モードでの操作が可能であり、操作者が選択できる。治療用トランスデューサ要素に与えるエネルギー量を操作者が制御できるので、処置の深さも調整可能である。以下に記述するように、治療目的で小胞を圧壊する際に用いる場合は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ 16 は、  
0.05 から 5.0 W/cm<sup>2</sup>

の範囲におけるエネルギーで操作されることが望ましく、約 0.2 から 約 2.5 W/cm<sup>2</sup> の範囲が更に好ましい。

治療用トランスデューサ要素の第一及び第二リニアアレイを用いて、従来の方法で像影を行うことも可能であり、また、数種類のモードでの操作も可能である。あるモードでは、各リニアアレイ 12、14 を個々に操作して、別々のディスプレイ画面上に各画像を同時に形成させる。このモードでは、各リニアアレイ 12、14 は、各々の超音波を送波及び受波する。別の操作モードでは、リニアアレイ 12、14 のどちらかが送波アレイとしての役割を果たし、もう一つが受波アレイとしての働きをする。結果として形成される画像は、治療用トランスデューサ要素のアレイ 16 の焦点付近となる。この属性は、従来のビーム方向操作により適正な集光を行うことを必要とする。

好適な像影属性において、本発明の新たな方法に関連して以下に詳細を記述する。治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ 16 は、患者に投与される一定量の小胞を圧壊するために充分な周波数及びエネルギーを有する治療用超音波を発生し、外側の 2 つの診断用トランスデューサ要素のリニアアレイ 12、14 が、音響照射された小胞からの高調波放射を受波する。このため、圧壊する小胞をリアルタイムで像影できる。第一及び第二アレイは、音響照射された小胞からの二次の高調波放射、即ち入射した治療用超音波の 2 倍の周波数における放射を受波するため用いることが望ましい。しかし、入射波の他の高調波放射（偶数高調波及び奇数高調波を含む）も受波する。

治療用及び診断用トランスデューサ要素は、例えば鉛・ジルコネート・タイタネート (P Z T) 等の圧電性のセラミック材料で形成するのが望

ましい。しかし、その他の圧電材料を用いててもよい。本技術分野に熟達した者は既知であるように、リニアアレイにおいて隣接するトランスデューサ要素の厚み及び中心間の距離が、該アレイの中心（又は共鳴）周波数を決定する。所望の中心周波数を得るには、隣接するトランスデューサ要素の厚み及び中心間の距離を、その周波数の超音波の波長の二分の一にする必要がある。例えば、3.5MHzの中心周波数を得るには、隣接するトランスデューサ要素の厚み及び中心間の距離は、約  $2.3 \times 10^{-2}$  cmとなる。各トランスデューサ要素の各アレイ12、14、16の形成は、従来のいかなる方法を用いててもよい。例えば、トランスデューサ要素を一枚の圧電材料からダイヤモンドビットソーを用いて切り出す、若しくは、フッ化水素酸（HF）の緩衝液を用いてエッティング加工してもよい。

第一裏当材料26は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16とプラットフォーム18との間に配置され、治療用超音波の送波に適する音響インピーダンスを有することが望ましい。本実施例においては、第一裏当材料は、約  $2 \times 10^6$  から約  $3 \times 10^6$  kg/m<sup>2</sup>/sの範囲における音響インピーダンスを有することが望ましいが、これは、上記で設定した範囲の周波数及びエネルギーを有する治療用超音波の送波に適するものである。第一裏当材料は、各種の好適な材料のいずれを含んでもよい。第一裏当材料は、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16と固く結合するポリマーマトリックス材料を含むことが望ましい。例えば、タングステン粉を含むエポキシを用いることが可能である。もしくは、第一裏当材料26は空気でもよい。

第二裏当材料20は、診断用トランスデューサ要素の各リニアアレイ

12、14とプラットフォーム18との間に配置され、診断用超音波の送波及び受波に適する音響インピーダンスを有することが望ましい。この診断用超音波は、約1.0MHzから約10.0MHzの範囲における周波数を有することが望ましい。第二裏当材料は、約  $7 \times 10^6$  kg/m<sup>2</sup>/sの音響インピーダンスを有することが望ましい。第二裏当材料は、各種の好適な材料のいずれを含んでもよい。第二裏当材料は、診断用トランスデューサ要素の各リニアアレイ12、14と固く結合するポリマーマトリックス材料を含むことが望ましい。例えば、タングステン粉を

含むエポキシを用いることが可能である。通常、第一裏当材料26の音響インピーダンスは、第二裏当材料20のインピーダンスよりも低い。

マッチング材料24の層は、トランスデューサ要素の音響インピーダンスの不整合を、患者の体組織の音響インピーダンスと結合する音響インピーダンスを有することが望ましい。マッチング材料24の音響インピーダンスは、トランスデューサ要素のインピーダンスと体組織のインピーダンスの間にすることが望ましい。各種の好適な材料のいずれを用いてもマッチング材料24は形成可能であり、例えばエポキシのアクリル材料等を用いてもよい。

極端に減衰した音響インピーダンスを有する材料を用いて、治療用トランスデューサ要素16を、診断用トランスデューサ要素アレイ12、14から隔離することが望ましい。このような材料は、図1及び図2のトランスデューサアセンブリ10の領域17に配置することが望ましい。隔離材料は、治療用トランスデューサ要素16からの音響干渉を減少させる。音響干渉とは、同時像影の際に、診断用トランスデューサ要素12、14が受波する超音波エコーにノイズを生じさせるものである。例

えばネオプレン又は空気等の、各種の極端に減衰した材料を隔離材料として用いることができる。

図3は、図2のトランスデューサアセンブリの斜視図であり、トランスデューサ要素の各リニアアレイ12、14、16に電極を装着した様子を示す。各トランスデューサ要素の上下にある電極（図示せず）は、可撓性の回路基板28及び30に各々接続されている。可撓性の回路基板28は、各トランスデューサ要素上の一電極を接地させ、もう一つの可撓性の回路基板30は、各トランスデューサ要素上の他電極をアノードに接続する。ワイヤボンディング又はTABボンディングにより、適切な接続を行うことが可能である。

各リニアアレイ12、14、16の要素の数は、図1及び図2に示す要素の数に限られる訳ではない。図4は、本発明による超音波トランスデューサアセンブリ10'の第二の実施例を示す。この第二の実施例において、超音波トランスデューサアセンブリの各リニアアレイ12'、14'、16'の要素の数は増加し

ている。各リニアアレイ12、14、16におけるトランステューサ要素の数を増やすと、像影解像度及び治療用出力を高めるために有利となる。

各リニアアレイ12、14、16に、アポディゼーション技法を用いてもよい。アポディゼーションにより、コントラスト解像度が高まり、診断用トランステューサ要素のリニアアレイ12、14におけるサイドロープ現象を除去できる。また、アポディゼーションにより、治療用トランステューサ要素のリニアアレイ16におけるサイドロープ現象を最小限にできる。従来の放射線の方向操作技法を用いて、治療用トランステューサ要素のリニアアレイ16の超音波出力を集束させると共に、診

断用トランステューサ要素のリニアアレイ12、14を、送波及び受波の両モードにおいて集束させることが可能である。画像の解像度に影響を与える格子状(grating)ロープ及びサイドロープを最小限にするため、放射線の方向操作の最大角度を25度以下に維持する必要がある。

図5は、本発明の超音波トランステューサアセンブリ10を組み込んだポータブルユニットを示す。ハウジング32は、一端にトランステューサアセンブリ10を有する。ケーブル36は、該ユニットを超音波システムに接続しており、その詳細については以下に記述する。ボタン34は、治療用トランステューサ要素のリニアアレイ16を選択的に作動させる。診断用トランステューサ要素の2つのアレイ12、14を用いて、治療する患部を特定することが可能である。所望の患部が特定されると、ボタン34を押して、治療用トランステューサ要素のリニアアレイ16を作動させる。

本発明の超音波トランステューサアセンブリ及び図5に示すポータブル部品は、磁気共鳴像影(MRI)属性と互換性のある非磁性材料で構成するのが望ましい。可撓性回路28及び30の接点は、銅又はそれに類する材料から成ることが望ましい。ハウジングは、ステンレス又はポリマー材料等の非磁性材料から成ることが好ましい。

図6は、本発明の超音波トランステューサアセンブリ10と共に用いる超音波システムのブロック図である。トランステューサアセンブリ10を診断及び治療

の為に操作する際に、ユーザーインターフェース40によって、操作者は従来の方法で各種のパラメータを制御できる。例えば、ユーザは、トランステューサ要素の出力エネルギーを調節して、放射されるエネルギーの集束深度を調整できる。メインシステム制御装置

42は、超音波システムの包括的機能を制御する。システム制御装置は、標準的なIBMPX/T互換基板を用いて実現できる。

メインシステム制御装置42は、リアルタイムコントローラ44にパルストレイン及びタイミングパラメータの設定を指示し、操作者が入力した所望の診断及び治療機能が実行されるようとする。リアルタイムコントローラ44は、従来のフォーカスマジュール50、送信・タイミングモジュール52、パルス発信・受信モジュール54を、診断用及び治療用トランステューサ要素アレイ、例えばリニアアレイ12、14、16のため個別に制御する。フォーカスマジュール50、送信・タイミングモジュール52、パルス発信・受信モジュール54は、診断用トランステューサのアレイ12、14及び治療用トランステューサのアレイ16のため、音響照準線の選択及び集束を実行する。送信・タイミングモジュール52は、パルス発信・受信モジュール54を制御し、適正なチャンネルによって、診断用及び治療用トランステューサのアレイ12、14、16のための適当なアーチャーが形成できるようとする。パルス発信・受信モジュール54は、送信・タイミングモジュール52の制御下において、各トランステューサ要素のための適切なパルストレインを生成する。パルスの幅、持続時間、出力、アーチャーサイズ他のパラメータは、操作者が入力したパラメータに応じて、リアルタイムコントローラ44により制御される。像影解像度を最高にするには、アーチャーのサイズに対する焦点距離の比を、やや低く設定する必要がある。

高解像度モニタ48は、システムの映像ディスプレイを提供する。映像処理装置45は、診断用トランステューサのアレイ12、14で受信した音響反射情報の、セレクタ及び信号処理装置としての役割を果たす。

映像処理装置は、選別され対数的に圧縮された音響反射信号の、単独アナログス

トリームを生成する。タイムゲイン補償等の信号前後検知技法を用いて、透過深度に対する減衰を補償する。スキャンコンバータ46は、映像処理装置45の出力をモニタ48との互換性を有する信号に変換し、二次元の超音波画像をリアルタイムで表示する。

図7は、図6のパルス発信・受信モジュール54の詳細を示すブロック図である。パルス発信・受信スイッチ56は、送信・タイミングモジュール52及びフォーカスモジュール50に接続しており、トランステューサ要素の各アレイ12、14、16の送波及び受波操作を制御する。送信を行うためには、パルス発信・受信スイッチ56が、適当なパルス発信ドライバ62、64、66に信号を送る。パルスドライバ62、64、66は、ブロック60を介して個々に作動させることができる。各トランステューサ要素の各アレイ12、14、16は、各々の要素バス74、76、78を介して別々に駆動される。実際の電気信号は、パルス発信回路68、70、72によって、各トランステューサ要素に供給される。受信マルチプレクサ80は、受信モードにおいて診断用トランステューサのアレイ12、14を制御し、反射したエコーを「聴く」。診断用トランステューサのアレイ12、14を送波モードで用いる場合は、受信マルチプレクサーが、受信ゲイン回路要素82に対し開回路を形成するので、ゲイン回路要素82は破損を免れる。

R F フィルター83を用いて、反射したエコーを診断用トランステューサ要素12、14を介して受波し、所望の周波数帯を選択する。R F フィルターは、特定の周波数帯の信号を通過させ、その他の周波数はノイズとして排除する。体組織は、入射する超音波に対しローパスフィル

ターとして働くため、最大透過のためのR F フィルターを構成する場合、R F フィルターの中心周波数は診断用トランステューサ要素の中心周波数よりも低く設定する必要がある。

図8は、本発明による超音波トランステューサアセンブリ84の第三の実施例を示す。この第三の実施例において、複数の治療用トランステューサ要素は、治療用トランステューサ要素の多重位相アレイ86を含み、複数の診断用トラン

デューサ要素は、診断用トランスデューサ要素の多重位相アレイ88を含む。第一及び第二実施例におけるように、治療用トランスデューサ要素のアレイ86は、診断用トランスデューサ要素のアレイを中心として、共通のプラットフォーム上に配置される。好適な裏当材料及びマッチング材料が、前出の実施例と同様に用いられる。この実施例は、患者の体表に近い部分の疾患の治療に用いることが可能である。

図9は、本発明による超音波トランスデューサアセンブリ90の第四の実施例を示す。この第四の実施例が第三の実施例と異なるのは、複数の治療用トランスデューサ要素が治療用トランスデューサ要素の環状アレイ92を含む点である。前出の実施例と同様に、治療用トランスデューサ要素の環状アレイ92は、診断用トランスデューサ要素のアレイ94を中心として、共通のプラットフォーム上に配置される。適切な裏当材料及びマッチング材料を、前出の実施例と同様にして用いる。この実施例は、患者の皮膚の表面近くの治療及びやや深い部分における治療に用いることができる。

本技術に熟達した者が高く評価できるのは、第三及び第四の実施例の多重位相トランスデューサアレイを用いて処理するには、図6及び図7

の回路構成を従来の方法で変更すべきであるという点である。

前出の各実施例において、治療用トランスデューサ要素は、診断用トランスデューサ要素を中心として配置される。診断用トランスデューサ要素を、中心に設置した治療用トランスデューサ要素から外向に配置することにより、トランスデューサアセンブリの視野が拡大し、アセンブリの像影感度及びトランスデューサアセンブリを用いて得られる画像の解像度を高めることができる。

本発明の超音波トランスデューサアセンブリは、特殊な超音波プローブに組込むことができるため、操作者はトランスデューサアセンブリを対象とする生体領域の近くに近づけることが可能となる。この方法により、組織の差異がより容易に識別でき、解像度も高まり、視野も拡大できる。

図10 (a) 及び (b) は、本発明の前述の実施例10、10'、84、90のいずれかによるトランスデューサアセンブリを組んだ食道透視プローブ96

を各々示す。トランスデューサアセンブリは、プローブの先端に位置する。食道透視プローブは、食道内からの組織及び心臓部の像影に用いる。超音波トランスデューサアセンブリは、手動で約180度回転させることができる。また、トランスデューサアセンブリは、前後に120度まで回転させることができる。さらに、トランスデューサアセンブリは、左右に回転角度90度まで移動／回転させることができる。

図11 (a) 及び (b) は、上述した実施例10、10'、84、90のいずれかによるトランスデューサアセンブリを組んだ窩洞内プローブ98の一構成を各々示す。図11 (a) 及び (b) の窩洞内プローブ98は、腔内の施術に用いることが可能である。図11に良く示すように、トランスデューサアセンブリのプラットフォームは、輪郭に沿わせて構成可能なため、特殊な処置にも対応できる。

図12 (a) 及び (b) は、上述した実施例のいずれかによるトランスデューサアセンブリを組んだ窩洞内プローブ100の第二の構成を各々示す。この構成において、トランスデューサアセンブリは、プローブ100の最先端に位置する。このような構成は、腔内の処置又は前立腺の像影に用いることができる。

図13は、上述した実施例のいずれかによるトランスデューサアセンブリを組んだ窩洞内プローブ102の第三の構成を示す。この構成では、トランスデューサアセンブリは、プローブの柄の先端の直ぐ下の所を取り囲んでいる。この構成は、腔内又は直腸内の像影に用いることができる。

本発明の別の要旨によると、患者の患部の小胞を超音波像影すると同時に治療用超音波を照射して、例えばキャビテーションの増強又は小胞と結合した生物活性物質の的確な放出等の治療目的のため、該小胞を圧壊することが可能な新たな方法が提供される。この方法は、(1)一定量の小胞を患者に投与し、(2)患者の患部の小胞を、小胞を圧壊する周波数及びエネルギーの治療用超音波で音響放射し、(3)同時に、音響放射された小胞からの超音波放射を治療用超音波の周波数の高調波にて受波し、受波した超音波放射から前記患部の画像を生成する処理を含む。同時像影により、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターで

きる。

本技術に熟達した者が認識するように、本開示内容を一旦修得すると、

幅広く変化する量の小胞を、本発明の方法の実践において用いることができる。

ここで用いたように、「気小胞の量」とは、このような量を全て包含することを意図している。

液体中に懸濁する気泡は、ここで記述した投与される小胞等であるが、超音波放射した際に超音波エネルギーを放出させるようにすることができる事が知られている。参考例としては、D. L. Millerの「二次高調波放射による流動管中の共鳴キャビテーション気泡の超音波検知」（「超音波」217-224頁、1981年9月号）が挙げられるが、その開示内容については本文中に参照として包含している。超音波エネルギーの放射は、入射周波数の高調波において生じる。本発明の方法は、この既知の特性を利用して、操作者が小胞調剤の小胞を像影する同時に、その小胞を圧壊するため治療用超音波を照射できるようにしている。治療用超音波は、圧壊の前に小胞における高調波放射を発生するよう作用する。

入射超音波の2倍の周波数での放射は、二次高調波放射と称し、低振幅における最強の高調波放射である。上記の受波処理において受波されるのは、これらの所謂二次高調波放射であることが望ましい。二次高調波信号を最大限顕現させる最適な周波数付近で、小胞を音響放射できることが望ましいが、これは、小胞の直径、弾性、密度により変化するものである。当然ながら、必要に応じて、偶数及び奇数の高調波周波数を含む他の高調波周波数で像影することもできる。励起周波数の高調波及び低調波での像影については、米国特許番号5,410,516に記述があり、その開示内容については本文中で包括的に参照している。

小胞を圧壊するためには、連続波の治療超音波が望ましいが、音のエ

ネルギーもパルス化することも可能である。パルス化された音エネルギーが用いられると、この音は、一度に約8パルスから約20パルス若しくはそれ以上のエコートレイン長でパルス化されるのが一般的である。

小胞を音響放射するために用いる治療用超音波のエネルギーレベルは、一平方

センチメートル ( $\text{cm}^2$ ) 当たり約 0.05 ワット (W) から約  $5.0 \text{ W/cm}^2$  の範囲が望ましく、より好ましいのはエネルギーレベル約  $0.2 \text{ W/cm}^2$  から約  $2.5 \text{ W/cm}^2$  である。例えば、直径約 0.5 ミクロン未満のごく微小な小胞については、より高い周波数の超音波が通常望ましい。これは、小さな小胞は、高い周波数においてより有効に超音波エネルギーを吸収するためである。皮膚及びその他の表層組織については、外部からの施術が望ましい場合があるが、深部の構造については、間質プローブ又は上述した型の窩洞内プローブを介して超音波エネルギーを照射することが望ましい。

実験により、小胞の圧壊が、以下の超音波の連続波及び選択されたデューティーサイクルについての空間的ピークの時間平均強度 (I SPTA) (ミリワット ( $\text{mW}$ )) / 平方センチメートル ( $\text{cm}^2$ ) で開始することが見出された。全ての値は、

1. 0 MHz の周波数の超音波を用いて得たものである。

デューティーサイクル	I SPTA ( $\text{mW/cm}^2$ )
5. 3 %	290
10. 4 %	100
21. 9 %	70
連続波	35

これらのデータから明らかなように、圧壊は、連続波の超音波を用いた

場合最も生じ易い。

小胞は、選択した投与経路（即ち非経口、経口、腹腔内）に適合する各種の形態で患者に投与できる。望ましいのは非経口投与であり、以下の経路による投与を含む。静脈内、筋内、間質性、動脈内、皮下、眼内 (intraocular) 、滑液内、皮膚移植を含む上皮移植、吸入により肺、眼底 (ophthalmic) 、舌下及び頬内、各局所 (眼 (ocular) 、皮膚、目、直腸、インサフレーションを介し鼻吸入、を含む)。非経口投与の経路の中で、最も望ましいのは静脈内投与である。

有効な投薬及び投与の仕方は、年齢、体重、治療対象の動物の種類、行おうとする特定の治療施術内容によって異なる。投薬は、少量から開始して所望の治療

効果が得られるまで増加させるのが一般的である。

患者は、いかなる種の動物でもよいが、脊椎動物が好ましく、哺乳類、特にヒトが望ましい。患者の患部とは、患者全体、患者の特定の領域又は部位を意味する。

また、本発明の方法は、生体外において行うことも可能である。例えば、細胞培養においては、小胞を培養組織内の細胞に付加して培養してもよい。その後、治療用超音波を細胞及び小胞を含む培地に照射することができる。

本発明の方法を最も有効に行うため、本発明の新たな超音波トランスデューサアセンブリを用いる。例えば、図1の超音波トランスデューサアセンブリ10について考えると、治療用トランスデューサ要素のリニアアレイ16を用いて、例えば1.75MHzの第一周波数で音響放射処理を行う。一方、診断用トランスデューサ要素の第一及び第二リニアアレイ12、14を構成して、小胞の高調波放射を入射周波数の二倍、即

ち3.5MHzで受受波することが可能である。

#### 実施例

本発明の方法は、以下の想定例において詳細記述される。これらの想定例は、説明のみを目的とするものであり、添付の請求項を制限するものではない。

#### 実施例1

腹部に悪性の軟部組織肉腫を有する患者において、5ミリグラム(mg)のアドリアマイシンを化合する小胞調剤を、5.0立法センチメートル(cc)(1.5X10<sup>9</sup>小胞/ミリリットル(ml))静脈注射する(IV)。患者の腫瘍を、複数の診断用トランスデューサ要素を介して超音波像影する。小胞が腫瘍の微小血管系を通過する際、グレースケール像影及びカラーのドップラーにより検知する。検出の際、1.0秒間のバーストで、治療用超音波を周波数1.5MHzのエネルギー0.5W/cm<sup>2</sup>の連続波の超音波で行う。診断用トランスデューサ要素を用いて、小胞からの二次高調波放射を、治療用超音波の入射周波数の二倍の周波数3.0MHzで受波する。小胞が圧壊するに従い、アドリアマイシンが腫瘍内で局所的に放出される。本発明の方法及び装置による同時像影により、医師は小胞の圧

壞をリアルタイムでモニターできる。高度に腫瘍内の化学療法を集中させることができ、患者の腫瘍は根治する。

#### 実施例2

乳ガンの患者において、乳ガンエピトープの抗体でレベル付けされたオクタフルオルペンタン小胞を含む小胞調剤を5.0cc注入する(IV)。約48時間後に、患者のえき窩の超音波像影を行う。複数の治療用トランスデューサ要素を用いて、小胞の圧壊を生じさせるには不充分だが

二次高調波放射を発生させるには充分な周波数で入射超音波を高周波する。小胞を担持した抗体を結合するリンパ節からの二次高調波放射を受波すると、治療用超音波のエネルギーを $5.0\text{W/cm}^2$ に上昇させる。小胞が付着した腫瘍は、キャビテーション閾値を低下させ局所的な節内キャビテーションが得られるため、悪性腫瘍を破壊する。破壊の様子は複数の診断用トランスデューサ要素を介して同時像影される。

#### 実施例3

施例2と同様であるが、小胞は更に1ml当たり1.0mgのシス形のプラチナを含む。より低い $0.5\text{W/cm}^2$ のエネルギーを与えて小胞を圧壊し、リンパ節内にシス形のプラチナを放出し、腫瘍を破壊する。

#### 実施例4

第二斜位壁を含む心筋虚血を有する患者において、内皮成長要素(EFG)の遺伝子と結合する2.0ccのカチオン小胞( $1.0 \times 10^9$  小胞/ml)を注入する(IV)。連続波の治療用超音波を、 $0.05\text{W/cm}^2$ から $0.2\text{W/cm}^2$ の間のエネルギーのバーストで、左心室の斜位壁心筋に照射する。小胞は、斜位壁心筋組織の微小血管系を通過する際に圧壊される。小胞の圧壊により、遺伝子を心筋に放出するだけでなく、局所的な衝撃波を生成して遺伝子物質の心内皮及び筋細胞への移動を促進する。EFGへの部分的な遺伝子発現が達成され、結果、新たな冠循環の発達及び冠静脈の血流の改善がなされる。小胞の圧壊は、複数の診断用トランスデューサ要素が受波する二次高調波放射を介してリアルタイムでモニタ一される。

### 実施例5

局所的な侵襲性食道ガンの患者を、マイトイシンCを担持する気泡

及びBCL2の遺伝子を用いて治療する。図10 (a) 及び (b) で示すプローブ等の食道内トランスデューサを食道に位置させ、トランスデューサの位置を複数の診断用トランスデューサ要素を介して確認する。さらに、薬品及び遺伝子物質と結合する小胞調剤を10.0ml注入する (IV)。小胞が腫瘍を通過する際に、0.5W/cm<sup>2</sup>のバーストの治療用超音波を用いてこれを圧壊する。小胞の圧壊はリアルタイムでモニターされる。治療の結果、腫瘍は除去される。

### 実施例6

実施例5と同様であるが、患者は肺臓ガンである。トランスデューサアセンブリを胃に位置させて、胃壁の背部を通じて像影できるように位置決めする。肺臓の腫瘍が確認されると、小胞調剤を実施例5と同様に注入し、小胞の圧壊を同時像影しながら治療を行う。患者の肺臓の癌腫が緩解する。

### 実施例7

アテローム性動脈硬化の患者に、直径1.0ミクロメートル ( $\mu\text{m}$ ) 未満の小胞を有する小胞調剤を5.0cc投与する。小胞調剤は、コレステロールでラベル付けされている。小胞は、血小板の脂質が付着した領域に堆積する。0.5W/cm<sup>2</sup>のエネルギーで、経皮的に治療用超音波を照射する。小胞は、血小板を溶解しつつ圧壊する。小胞の圧壊は、リアルタイムでモニターされる。

### 実施例8

実施例7と同様であるが、小胞が付着する対象は、アテローム性動脈硬化症の血小板であり、低濃度のリポ蛋白 (LPL) でラベル付けを行う。

### 実施例9

実施例7と同様であるが、基本的な纖維芽細胞の成長要因に対する抗知覚構成物を与えて、脈管内膜の過形成及び再狭窄を除去する。

### 実施例10

実施例7及び実施例8と同様であるが、超音波トランスデューサアセンブリを

装着した脈管カテーテルを用いている。動脈血小板内の小胞を、脈管カテーテルの治療用トランスデューサ要素を用いて、導管の内部から圧壊させる。

### 実施例 1 1

前立腺ガンの患者に、10mgの抗LHRHデカペチドと結合する小胞調剤を10ml注入する（IV）。本発明の超音波トランスデューサアセンブリを有する直腸内プローブを直腸内に位置させ、診断用トランスデューサ要素を利用して、前立腺に隣接して位置決めする。前立腺腫瘍の微小血管系内を巡る小胞が検知されると、高エネルギーの治療用超音波を照射して小胞を圧壊し、局所的に高濃度の抑制ペプチドを放出する。二次高調波放射を介して小胞の同時像影を行う。このように外来患者の腫瘍も緩解でき、侵襲処理を最少限にできる。

本文中に引用又は記述した各特許、特許出願、公開の開示内容は、その全体を参照として本開示に包含する。

上記で説明したように、本発明は、超音波診断の実行と同時に患者の患部に治療用超音波を処置する新たな方法及び装置に関する。特に、本発明の方法及び装置は、患者の患部を超音波像影すると同時に、該患部に治療用超音波を照射することにより、例えば生物活性物質の的確な放出等の治療目的のため、該患部の小胞を圧壊するために有効である。本

発明の方法及び装置により、操作者は小胞の圧壊をリアルタイムでモニターできる。上述した実施例は、発明の広範な創意的概念から逸脱することなく変更可能であると理解される。従って、本発明は開示された特定の実施例に限定されるものではなく、添付の請求項に規定される発明の精神及び範囲内において、あらゆる修正を加え得るものである。

【図1】

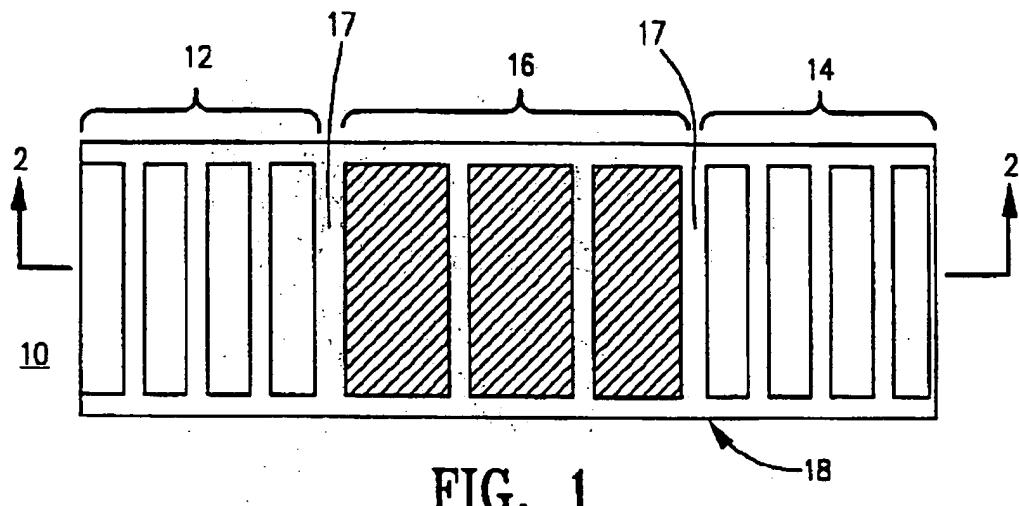


FIG. 1

【図2】

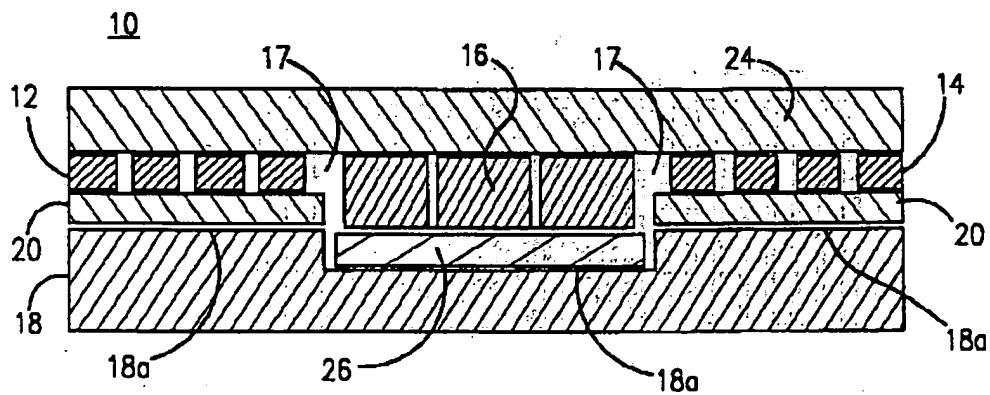
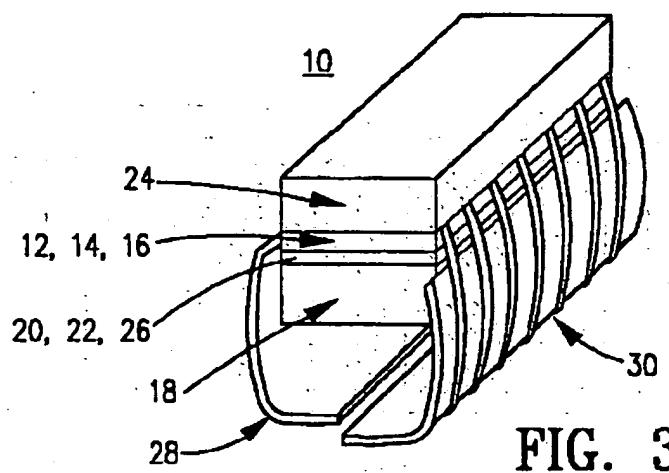
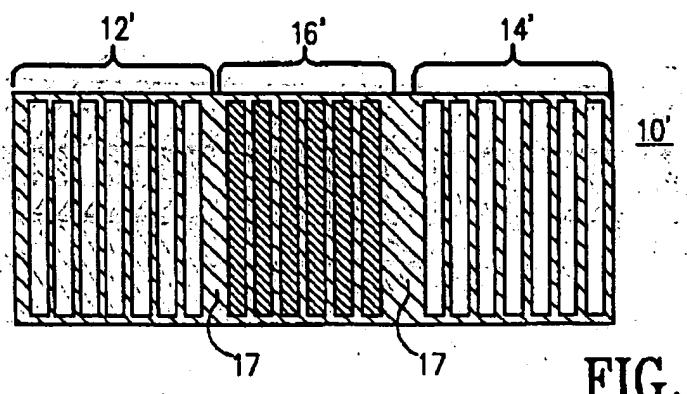


FIG. 2

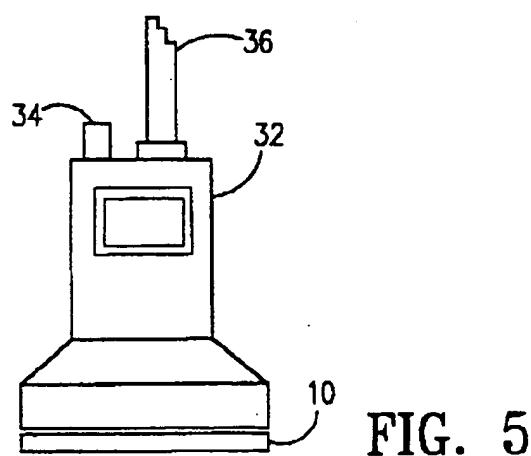
【図3】



【図4】



【図5】



【図6】

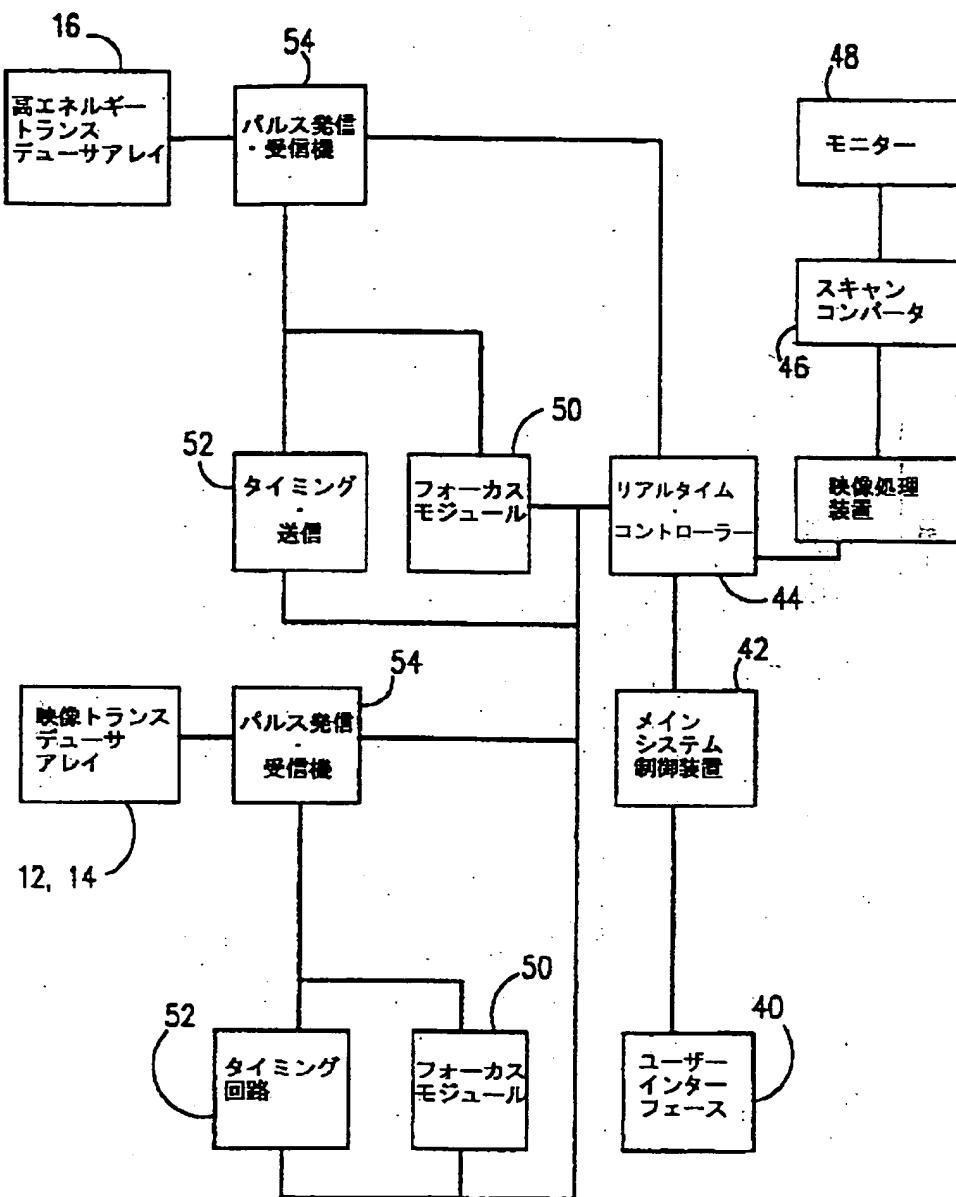


FIG. 6

【図7】

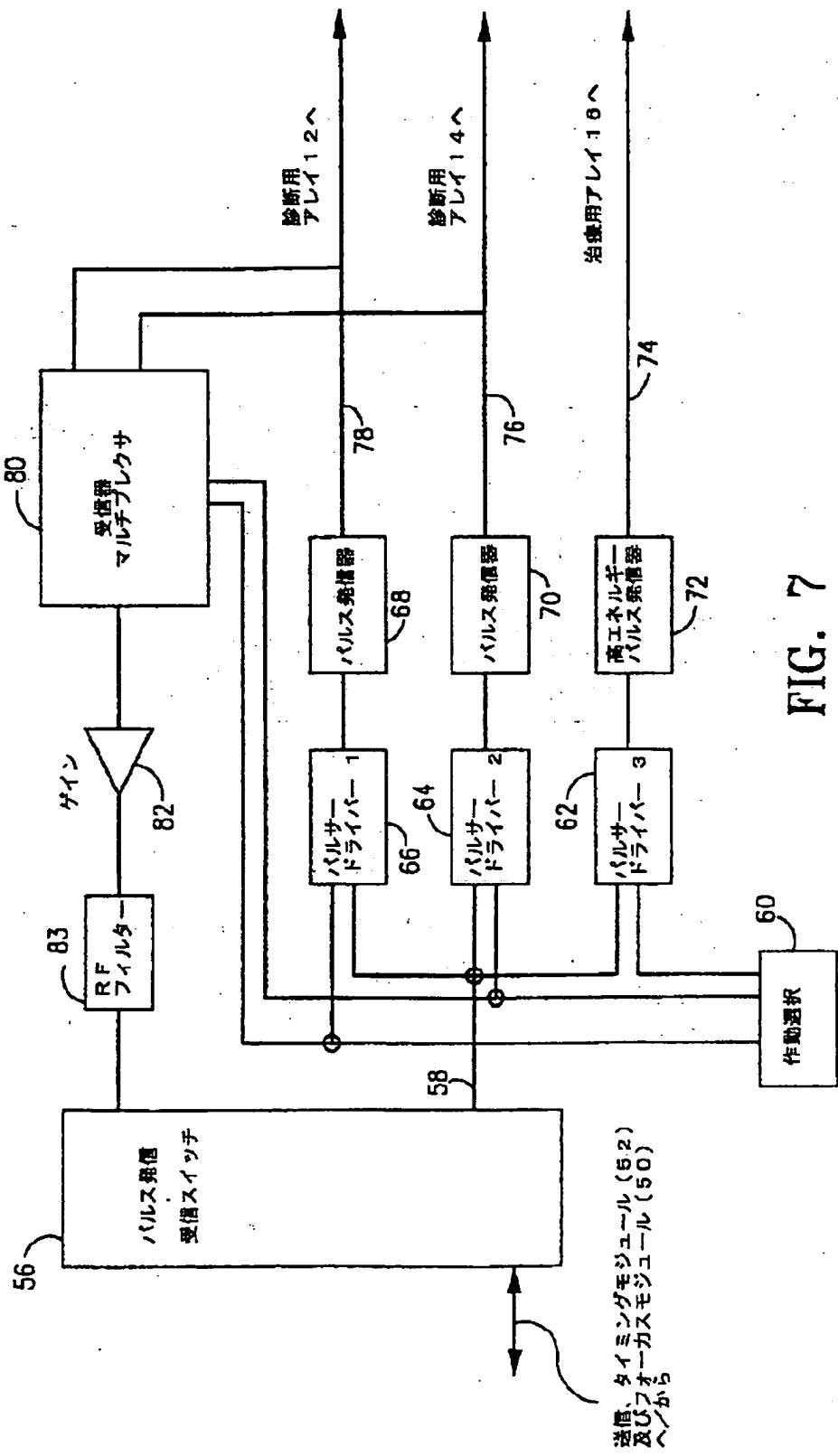
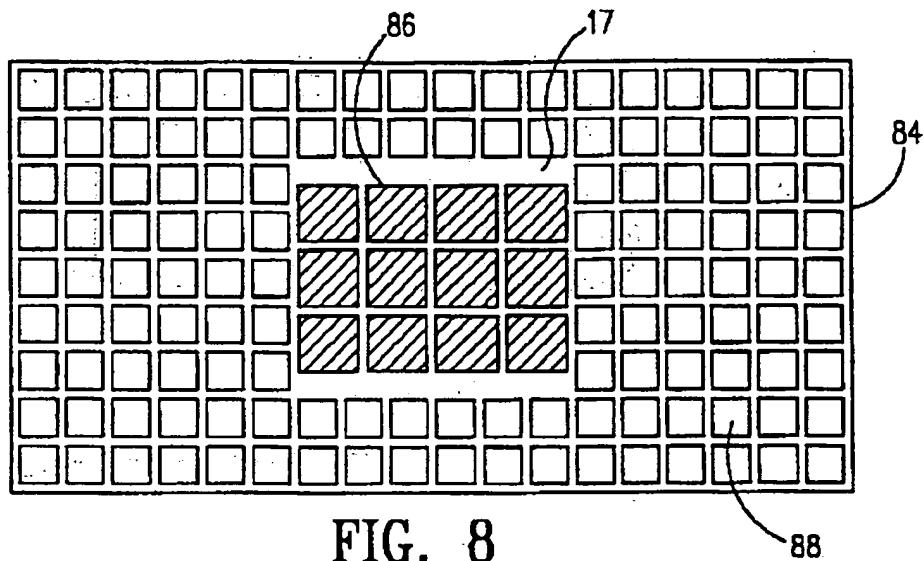
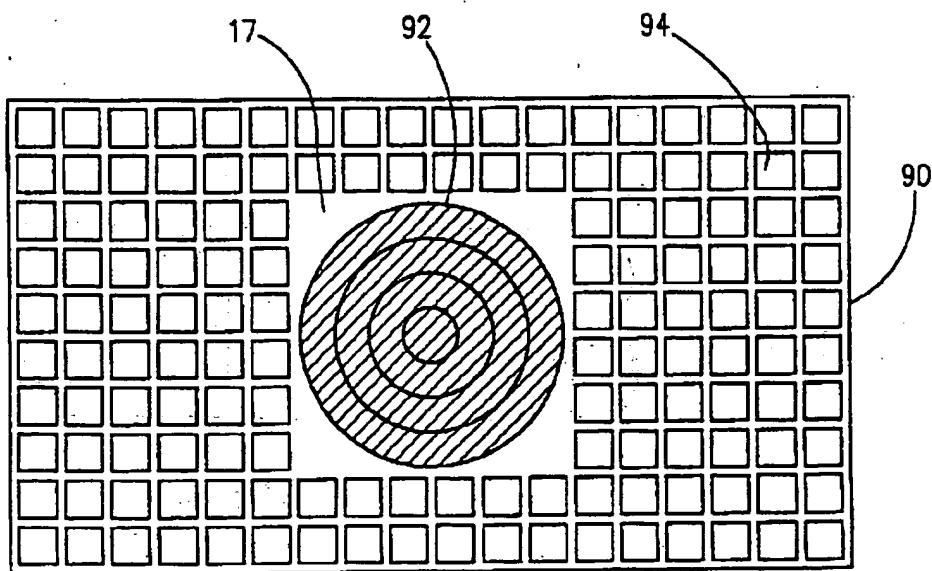


FIG. 7

【図8】



【図9】



【図10】

FIG. 10a

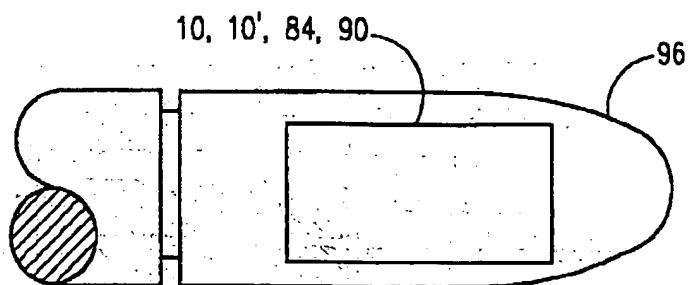
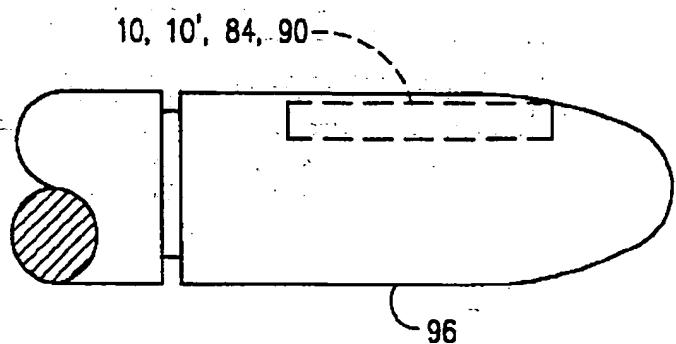


FIG. 10b



【図11】

FIG. 11a

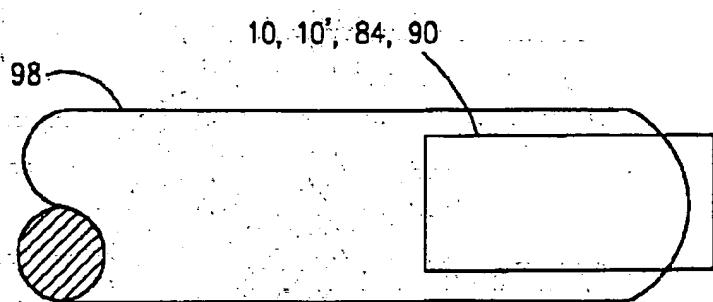
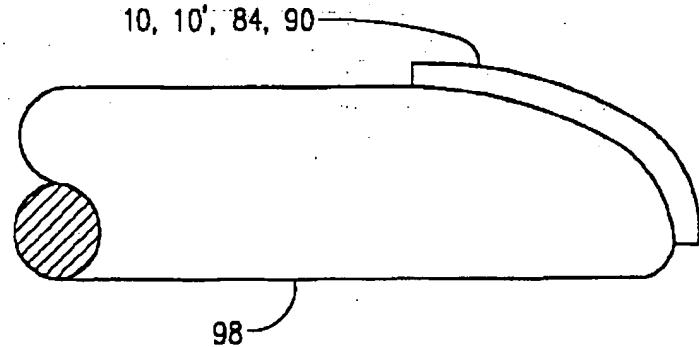


FIG. 11b



【図12】

FIG. 12a

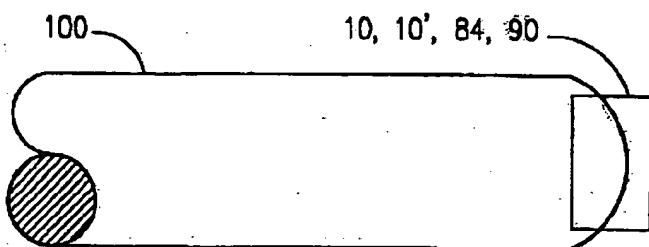
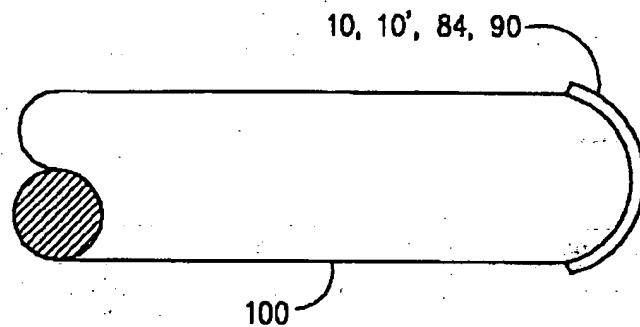
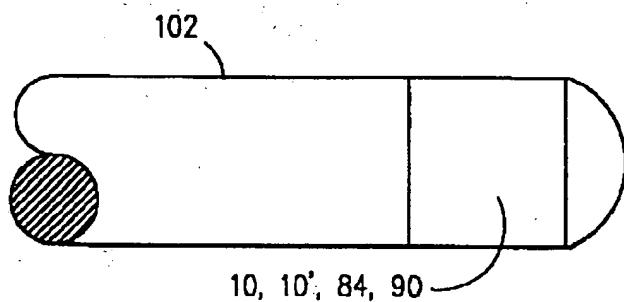


FIG. 12b



【図13】

FIG. 13



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/07621

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61B 8/00  
US CL : 128/660.03, 662.03; 601/2

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 128/660.030, 660.080, 661.010, 662.030; 601/2; 607/97

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,586,512 (DO-HUU ET AL.) 06 May 1986, see column 6 lines 25-40.	1, 2, 9-14
Y	US, A, 5,158,071 (UMEMURA ET AL.) 27 October 1992, see column 6 lines 14-48, and Abstract.	1, 2, 9-14, 16-27
Y, P	US, A, 5,435,311 (UMEMURA ET AL.) 25 July 1995, see column 3 lines 10-25.	1, 2, 9-14
Y	US, A, 4,865,042 (UMEMURA ET AL.) 12 September 1989, column 3 lines 4-57.	1, 2, 9-14
Y	US, A, 5,380,411 (SCHLIEF) 10 January 1995, see Abstract.	16-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance
"E"	earlier document published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 SEPTEMBER 1996

Date of mailing of the international search report  
09 OCT 1996

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
Facsimile No. (703) 305-3590

Authorized officer *Frank J. Jaworski*  
for  
FRANK J. JAWORSKI  
Telephone No. (703) 308-3061